



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ANA RITA PEREIRA VIEIRA

Consequências do Síndrome do Ovário Poliquístico na Adolescência

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF DRA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS
DRA VERA LÚCIA NOBRE BARROSO RAMOS

JANEIRO/2017

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
1. Introdução	7
2. Materiais e Métodos	9
3.Síndrome do Ovário Poliquístico	
3.1. Etiopatogenia	10
3.2. Fisiopatologia	12
4. Consequências na Adolescência	
4.1. Obesidade	14
4.2. Síndrome Metabólico e Doença Cardiovascular	16
4.3. Hiperandrogenismo Clínico	17
4.4. Irregularidades Menstruais	19
4.5. Infertilidade	20
4.6. Hiperplasia do Endométrio e Risco Neoplásico	21
4.7. Impacto na Qualidade de Vida	22
5. Diagnóstico na Adolescência	
5.1. Síndrome do Ovário Poliquístico	26
5.2. Hiperandrogenismo Bioquímico	30
5.3. Hiperandrogenismo Clínico	31
5.4. Síndrome Metabólico	33
5.5. Resistência à insulina e hiperinsulinemia	34
6. Tratamento do SOP na Adolescência e suas consequências	
6.1. Alterações do Estilo de Vida	35

6.2. Estroprogestativos	37
6.3. Anti Androgénios	38
6.4. Agonistas GnRH	40
6.5. Agentes Sensibilizadores de Insulina	41
6.6. Tratamentos Estéticos	43
6.7. Cirurgia Bariátrica	44
7. Conclusão	45
Agradecimentos	48
Referências Bibliográficas	49

Lista de Abreviaturas

DCV: Doenças cardiovasculares

DHEAS: *Dehydroepiandrosterone*

DM II: Diabetes Mellitus tipo 2

GnRH: *Gonadotropin-releasing hormone*

HDL: *High-density lipoprotein*

HHO: Hipotálamo-hipófise-ovário

HTA: Hipertensão arterial

FID: Federação Internacional de Diabetes

IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: *Low-density lipoprotein*

LH: *Luteinizing hormone*

PTGO: Prova de tolerância à glucose oral

SHBG: *Sex hormone-binding globulin*

SM: Síndrome Metabólico

SOP: Síndrome do Ovário Poliquístico

TG: Triglicérides

Resumo

O SOP é a endocrinopatia mais frequente no sexo feminino, podendo manifestar-se na adolescência. Efetivamente estão associadas diversas implicações clínicas significativas, como alterações reprodutivas, metabólicas e psicológicas. Apesar de todos os estudos realizados, a sua etiologia permanece ainda desconhecida; no entanto, a componente genética e ambiental tem bastante preponderância.

Ainda que bastante frequente, é uma patologia sobejamente subdiagnosticada. As manifestações clínicas associadas são fáceis de reconhecer nas mulheres adultas; no entanto é difícil identificar o SOP nas jovens, uma vez que muitas das alterações clínicas podem ser compatíveis com o desenvolvimento pubertário.

Este trabalho de revisão teve como objetivos: identificar as diversas consequências do SOP na adolescência, os métodos de diagnóstico destas alterações nas jovens com SOP e quais as melhores estratégias terapêuticas aplicadas a estas faixas etárias.

Em conclusão, a obesidade, o síndrome metabólico, o hiperandrogenismo e as irregularidades menstruais são alterações que têm grande impacto na qualidade de vida destas jovens, sendo de extrema importância arranjar estratégias para contrariar tais mudanças. A implementação de um estilo de vida saudável, com recurso a exercício físico e uma dieta saudável, é um dos pilares do tratamento do SOP na adolescência, podendo complementar-se com terapêuticas farmacológicas numa tentativa de controlar melhor os sintomas. A gestão da adolescente com SOP constitui um grande desafio e requer uma abordagem multidisciplinar e um grande ambiente de suporte para obter bons resultados.

Palavras-chave: síndrome do ovário poliquístico; adolescência; obesidade; irregularidades menstruais; acne; hirsutismo; insulinoresistência; qualidade de vida; estilo de vida.

Abstract

PCOS is the most frequent endocrinopathy in females. It can manifest in adolescence and has several significant clinical implications, including reproductive, metabolic and psychological changes. Despite all the studies carried out, its etiology remains unknown however the genetic and environmental components are quite preponderant factors.

Although quite frequent, it is a rather underdiagnosed pathology. Associated clinical manifestations are easy to recognize in adult women, however, it is difficult to identify PCOS in young women, since many of the clinical changes may be compatible with pubertal development.

The objective of this review was to identify the different consequences of PCOS in adolescence, methods for diagnosing these changes in young people with PCOS and the best therapeutic strategies applied to these age groups.

In conclusion, obesity, metabolic syndrome, hyperandrogenism and menstrual irregularities are changes that have a great impact on the quality of life of these young women, and it is extremely important to find strategies to counter such changes. The implementation of a healthy lifestyle with exercise and healthy eating is one of the pillars of the treatment of PCOS in adolescence and can be supplemented with pharmacological therapies in an attempt to better control the symptoms. The management of the teenager with PCOS is a great challenge and requires a multidisciplinary approach and a great support environment to obtain good results.

Keywords: *polycystic ovary syndrome; adolescence; obesity; menstrual irregularities; acne; hirsutism; insulin resistance ; quality of life; lifestyle.*

1. Introdução

O Síndrome do Ovário Poliquístico é a endocrinopatia mais frequente no sexo feminino, afetando aproximadamente 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (1,2). É estimado que 18 a 26% das adolescentes sofre de SOP (3); no entanto, nesta faixa etária, a informação existente é insuficiente devido à carência de estudos (4).

Foi descrito por Stein e Leventhal em 1935, mas só em 1990 é que foram definidos critérios de diagnóstico pelo *National Institute of Health*, sendo obrigatória a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico associado a disfunção ovárica (3,5–8). Em 2003 foram estabelecidos os critérios de Roterdão e, em 2006, surgiram os critérios da Sociedade de Hiperandrogenismo; no entanto os critérios de Roterdão constituem, atualmente, as *guidelines* mais frequentemente utilizadas (6–9).

A etiologia do SOP permanece, ainda, desconhecida; no entanto, existem diversos fatores que contribuem para a sua gênese, surgindo como uma patologia complexa com influências hereditárias e ambientais (10).

Apesar de existirem sinais e sintomas característicos nas mulheres adultas, o mesmo não se verifica na adolescência. Os critérios de diagnóstico são controversos, dado que características como o acne, hirsutismo, irregularidades menstruais e morfologia ovárica poliquística podem ser fenómenos da puberdade. Na recente *Guideline* para o Diagnóstico e Tratamento do Síndrome do Ovário Poliquístico, a *Endocrine Society* indicou que os critérios de diagnóstico de SOP nas adolescentes são, ainda, pouco claros (11).

De facto, existem várias implicações clínicas, como alterações reprodutivas (infertilidade, hiperandrogenismo), metabólicas (insulinorresistência, alterações da tolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares) e psicológicas (ansiedade, depressão e diminuição da qualidade de vida) (12). Na adolescência a anovulação, hirsutismo, acne, alopecia androgénica, obesidade e insulinorresistência constituem os principais

sintomas (13). Efetivamente, o SOP está associado a graves problemas de saúde que têm impacto significativo na qualidade de vida. Existe uma grande preocupação com os efeitos que os desequilíbrios hormonais possam ter na saúde e fertilidade, assim como com as consequências associadas a mudanças metabólicas e os problemas de autoimagem causados pelas alterações corporais (14).

O tratamento disponível consiste apenas na manutenção e controlo de cada um dos sintomas, não existindo, até ao momento, resolução para a patologia de base associada. As alterações do estilo de vida parecem constituir o pilar do tratamento do SOP nas jovens; no entanto, pode recorrer-se a medicação com estroprogestativos orais e agentes sensibilizadores da insulina como adjuvantes no tratamento. Os objetivos terapêuticos são a melhoria das manifestações clínicas, da qualidade de vida e das consequências de saúde a longo prazo (15).

Este trabalho consiste numa revisão sobre as características do SOP na adolescente e as suas consequências e respetivo tratamento, numa tentativa de melhor compreensão desta patologia e abordagem diagnóstica e terapêutica.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa para a revisão literária foi realizada mediante a consulta de artigos de revisão e artigos científicos publicados majoritariamente entre 2002 e 2016, recorrendo às bases de dados da *Pubmed* e *Clinical Key*, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “*polycystic ovary syndrome*”, “*polycystic ovary syndrome in adolescence*”, “*the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents*”, “*psychological aspects of polycystic ovary syndrome in adolescents*”, “*treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents*”, “*bariatric surgery in adolescence*”, “*metformin in adolescence*”, “*obesity AND polycystic ovary syndrome in adolescents*”, “*metabolic syndrome in adolescents*”, “*polycystic ovary syndrome in adolescents AND quality of life*”, “*management of polycystic ovary syndrome in adolescence*”. Foram consultados artigos com informação sobre SOP e os diversos aspetos associados, como a fisiopatologia e etiopatogenia, diagnóstico, consequências e tratamento.

3. Síndrome do Ovário Poliquístico

3.1. Etiopatogenia

A etiologia exata do SOP é complexa e permanece, ainda, largamente indefinida. No entanto, é uma área de investigação bastante ativa existindo, atualmente, diversas teorias que tentam explicar este síndrome.

De acordo com a investigação realizada, atingiu-se um consenso que admite que o SOP é influenciado por fatores genéticos, o próprio ambiente intrauterino, influências ambientais, resistência à insulina, esteroidogênese, metabolismo das hormonas esteroides e influências neuroendócrinas (8,16).

De facto, há cada vez maior evidência da grande influência genética no SOP, sendo mais frequente quando há história familiar. Na verdade, há um aumento da incidência entre 20 a 40% (17), sendo que 24% das mães e 32% das irmãs das jovens com SOP também manifestam o síndrome (15) e a prevalência é cerca de 5 a 6 vezes maior em parentes do primeiro grau (2). Foram efetuados estudos de associação em mais de 100 genes que se conjectura serem promotores do SOP, sendo que estes estão relacionados, principalmente, com hormonas reprodutivas, metabolismo celular e inflamação crónica (18).

Apesar de o SOP apenas se começar a manifestar na adolescência, recentes estudos demonstram que a exposição pré-natal a excesso de androgénios está também associada (1,9). Foi comprovado que a exposição intrauterina ao excesso de androgénios leva a perturbações da regulação neuro-endócrina do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, o que resultará numa maior produção de LH (1,12). Associadamente, o peso à nascença também tem influência. Na verdade, tanto o baixo peso, como o excesso de peso à nascença predispõem para o desenvolvimento de SOP. Em análises retrospectivas demonstrou-se que no subgrupo de

jovens com baixo peso à nascença, o SOP e adrenarca, pubarca e menarca precoces poderão mais tarde desenvolver-se. O atraso do crescimento intrauterino foi frequentemente associado, nas jovens, ao desenvolvimento de pubarca prematura e hiperinsulinemia e, nas mulheres adultas, a hiperandrogenismo ovárico funcional e distúrbios da tolerância à glicose (1,11,16). Estudos sugerem que há uma maior frequência de disfunção ovulatória pós-pubertária, hiperandrogenismo ovárico e hirsutismo em raparigas com adrenarca precoce (19).

Os fatores ambientais têm, também, um papel importante. Foram identificadas toxinas ambientais que se acumulam no tecido ovárico e provocam importantes alterações (1). A exposição, aguda ou prolongada, a disruptores endócrinos e produtos finais de glicosilação avançada pode resultar na destabilização da homeostase hormonal (20), estando ambos presentes na dieta ocidental e associados a este estilo de vida (1,20). Os disruptores endócrinos têm afinidade pelos recetores hormonais e estabelecem ligações com outras proteínas (20). Podem ter uma ação direta no ovário, atuando nas células da teca e promovendo uma maior expressão de enzimas esteroidogénicas, ou indireta no eixo HHO. Os produtos finais de glicosilação avançada são moléculas pró-inflamatórias e podem interagir com recetores na superfície das células, acumulando-se e estimulando o tecido ovárico (1).

3.2. Fisiopatologia

No SOP a disfunção básica parece assentar no ovário; no entanto, as manifestações clínicas e a gravidade dos sintomas estão dependentes de fatores extra-ovários como a obesidade, a resistência à insulina e a concentração de LH (2,21). De facto, há 4 grandes alterações envolvidas na fisiopatologia do SOP: alteração morfológica, produção excessiva de androgénios ovários, concentrações elevadas de LH e hiperinsulinémia (2).

A nível histopatológico, a morfologia poliquística do ovário deve-se ao excesso de pequenos folículos antrais que cessam o seu desenvolvimento. Além disso, ocorre aumento do tamanho do ovário, espessamento da cápsula e hiperplasia das células da teca e do estroma (22). Na verdade, há cerca de 6 a 8 vezes mais folículos pré-antrais e pequenos folículos antrais no ovário poliquístico, comparativamente ao ovário saudável. A elevada concentração de androgénios vai promover a interrupção do desenvolvimento destes folículos, que interrompem o seu crescimento quando atingem 2 – 9mm tendo associadamente, um ritmo lento de atresia (2).

O hiperandrogenismo é uma das principais características do SOP. Efetivamente, a maioria das enzimas envolvidas na produção de androgénios tem uma função anormalmente aumentada. Simultaneamente existe uma desregulação na produção de androgénios ovários, com maior produção de precursores da testosterona e inibição da produção de SHBG no fígado. Em consequência, há uma maior concentração de testosterona livre que irá estimular os recetores androgénicos da unidade pilosebácea, levando ao aparecimento de hirsutismo e acne (9). Associadamente ocorre anovulação, devido ao não desenvolvimento de um folículo dominante (1,9).

Tem sido demonstrado que há um aumento na frequência de libertação de LH na adolescente com SOP, o que sugere um padrão aberrante na libertação de GnRH (9,21); no entanto, o síndrome pode manifestar-se mesmo na ausência de excesso de LH (9). Em

condições normais, os estrogénios, progesterona e androgénios têm efeito supressor na secreção de GnRH-LH mas no SOP, os processos de retrocontrolo entre o hipotálamo, hipófise e ovário estão alterados (1,9). Como tal, o SOP tem sido associado a pulsos persistentes de GnRH, atribuídos ao *feedback* alterado dos estrogénios ováricos no eixo hipotálamo-hipófise (1).

É bastante reconhecida a elevada prevalência de hiperinsulinémia e resistência à insulina nas adolescentes com SOP. Afeta todas as jovens (4,11), o que sugere que o defeito é intrínseco (23). Existem vários potenciais mecanismos que desencadeiam estas alterações, como o aumento da resistência à insulina, quer no tecido adiposo, quer muscular devido a diminuição da atividade do recetor da insulina nestes tecidos. Ocorre, também, disfunção das células β -pancreáticas, aumento da secreção da insulina em resposta a estímulos dietéticos e diminuição da *clearance* hepática da insulina (4,21). O transporte de glicose e os processos metabólicos estão afetados; no entanto a esteroidogénese ovárica é mantida (9,21), pois a insulina e IGF-1 atuam no tecido ovárico. Pode inclusivamente ocorrer a formação de *acanthosis nigricans* quando o grau de insulinoresistência é muito elevado. Adicionalmente a insulina aumenta diretamente a produção de LH, pois atua a nível da hipófise e estimula a sua libertação (21). Tanto a insulina como a LH, em conjunto ou individualmente, vão aumentar a produção de androgénios ováricos e diminuir a produção de SHBG (4,9,12,21,24). Estas alterações resultam no aumento da concentração de testosterona total e livre, o que leva a crer que este excesso de insulina exacerba o hiperandrogenismo e as manifestações reprodutivas e metabólicas do SOP (11).

4. Consequências na Adolescência

4.1. Obesidade

A crescente prevalência da obesidade durante a infância e adolescência tem sido associada a uma grande variedade de consequências ginecológicas e obstétricas nas jovens (3).

A obesidade é avaliada pelo índice de massa corporal; no entanto, esta medida não considera a distribuição da adiposidade. Na verdade, no SOP, o tecido adiposo tem uma distribuição centrípeta, estando mais concentrado na região abdominal. A relação cintura/anca é a mais apropriada para avaliar este aspecto sendo o valor de referência uma razão cintura/anca > 0,85, a partir do qual o risco de DCV e HTA está aumentado (23,25).

Efetivamente há uma relação de grande causalidade entre a obesidade e o SOP, com evidência de que existe influência no desenvolvimento e manifestação das características clínicas, bioquímicas e metabólicas do síndrome (3,4,7). Contudo, é ainda difícil distinguir quais os efeitos causados exclusivamente pela obesidade e os unicamente provocados pelo SOP. A obesidade influencia o fenótipo do SOP, estando associada a fenótipos mais graves (7,26). As jovens com SOP estão mais propensas ao aumento de peso e o risco de desenvolver o síndrome está aumentado nas adolescentes obesas ou com excesso de peso. Na verdade, 50% das jovens com SOP são obesas (3,13,14) e 73% tem IMC superior ao percentil 95 (27), reforçando a ideia de uma relação bidirecional entre o SOP e obesidade (7). Apesar de confirmada, os mecanismos que causam esta associação ainda não estão completamente esclarecidos (5,17).

A obesidade é uma patologia que afeta negativamente vários sistemas orgânicos, potenciando o desenvolvimento de resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia. Esta

última aumenta o risco de DM II e DCV, além de elevar o risco de osteoartrite, apneia do sono e neoplasias do endométrio e da mama (3,17). Possui também uma grande componente psicológica associada, com consequências como a estigmatização, baixa autoestima e problemas emocionais (3), além de amplificar o hiperandrogenismo, hirsutismo e infertilidade associados ao SOP (12). Efetivamente existe uma relação entre a maturidade sexual precoce e a quantidade de tecido adiposo na jovem, sendo que um IMC mais elevado está associado a adrenarca e menarca prematuras, existindo, paralelamente, influência no desenvolvimento de hiperandrogenismo devido a sinais inapropriados das hormonas secretadas pelos adipócitos. Ocorre também uma maior produção de hormonas como a testosterona, dihidrotestosterona, dihidroepiandrosterona e androstenediona (5).

Além do impacto direto nas hormonas esteroides, os adipócitos libertam várias adipocinas, como a leptina e a adiponectina, que vão atuar tanto a nível metabólico como ovárico (12). As elevadas concentrações de leptina verificadas na obesidade interferem com o desenvolvimento do folículo dominante, a maturação dos oócitos e ovulação (5,12), além de agravar a resistência à insulina e hiperinsulinémia (12). Na obesidade a concentração da adiponectina está diminuída, o que potencia a resistência à insulina e aumenta a produção de androgénios ováricos. Além da distribuição do tecido adiposo e síntese e secreção das adipocinas, as características intrínsecas do adipócito também são importantes. No SOP o adipócito é hipertrofiado, com um diâmetro 25% superior ao adipócito normal, coexistindo alterações da lipólise (28).

4.2. Síndrome Metabólico e Doenças Cardiovasculares

O desenvolvimento de SM é 25% mais frequente nas jovens com SOP (3,13,21,29), havendo, inclusivamente, um risco 4 vezes superior de desenvolver SM nas jovens com SOP (3,9,30). Contudo, o seu desenvolvimento está intimamente relacionado com a obesidade. Um estudo efetuado demonstrou que 44% das adolescentes obesas com SOP desenvolveram SM (31). Segundo Coviello et al. (2006), 37% das adolescentes com SOP, severamente obesas, obesas ou com excesso de peso manifestavam SM, comparativamente a uma taxa de 5% em controlos (30). Foi ainda demonstrado que o hiperandrogenismo também predispõe para o SM (21,32), sendo que este pode ocorrer mesmo na ausência de obesidade e resistência à insulina (33).

A presença de SM acarreta uma série de fatores de risco como a dislipidémia, HTA e níveis aumentados de glicémia, o que, conjuntamente com a presença de obesidade central predispõe para uma maior incidência e prevalência de DCV (23,25). No entanto, ainda não é claro se o SOP constitui um fator de risco independente para DCV, com igual ou superior preponderância que o SM (25); mas está comprovado que nas jovens com SOP o risco de desenvolver DCV é quatro a sete vezes superior (14).

Adicionalmente existem alterações intrínsecas próprias do SOP, como o aumento da espessura da camada média-intima das artérias carótidas e elevação dos níveis do inibidor do ativador do plasminogénio-1, ambos associados a um maior risco de aterosclerose (21,34,35). Simultaneamente coexistem alterações dos lípidos séricos, com aumento da frequência de hipertrigliceridémia, hipercolesterolémia e hipertensão nas adolescentes obesas com SOP (25,29,35), assim como diminuição dos níveis de HDL (24). Adicionalmente foi comprovado que os valores de LDL estão menos dependentes do colesterol e peso corporal, podendo estar relacionados com os elevados níveis de androgénios (7).

4.3. Hiperandrogenismo Clínico

Uma das principais características do SOP é o hiperandrogenismo. Clinicamente torna-se visível a androgenização da jovem, com o aparecimento de determinados sinais como o hirsutismo, acne, alopecia androgénica e clitoriomegália (13,15,24,33,34), sendo as mais frequentes o acne e hirsutismo (33). Pode ainda observar-se um ligeiro grau de clitoriomegália; no entanto, é raro estarem presentes outros sinais de virilização como alteração da voz (6,17,34,36).

É estimado que um terço das jovens com SOP tenha acne (24,34), constituindo frequentemente o primeiro sinal de hiperandrogenismo na adolescente (21). Os elevados níveis de androgénios estimulam o alargamento das glândulas sebáceas, levando à formação de comedões que vão, mais tarde, transformar-se em pápulas, pústulas e quistos. Apesar de haver uma relação entre acne e hiperandrogenismo, é difícil avaliar se este é provocado pelas excessivas concentrações de androgénios, uma vez que é um fenómeno bastante frequente na adolescência (10,11,17,24,33). Quando se verifica um início precoce ou tardio, persistência ou severidade e ausência de resposta a tratamentos tópicos, pode, então, suspeitar-se de causa hiperandrogénica (9–11).

O hirsutismo, pelo contrário, é um marcador bastante fidedigno devido à sua elevada prevalência (13,17), estando presente em dois terços das adolescentes com SOP (9,13). É definido pelo crescimento de pêlos grossos e pigmentados, num padrão masculino, em zonas muito influenciadas pelos androgénios (9,23). Estes vão provocar o espessamento, crescimento, aumento da rigidez e hiperpigmentação dos pêlos que constituem a penugem (pêlos curtos, finos e incolores que cobrem a grande maioria da superfície corporal) (37). Todavia o hirsutismo deve ser distinguido de hipertricose, definida pela presença excessiva de penugem, distribuída num padrão não sexual, predominantemente nos antebraços e pernas, influenciada pela etnia, raça e hereditariedade, e associada a distúrbios endócrinos sem

excesso de androgénios, como doenças da tiroide, anorexia nervosa, desequilíbrios das concentrações de corticoides ou hormona do crescimento (10,11,37).

A clitoriomegália caracteriza-se por um clitóris com diâmetro superior a 5mm (15). A presença de clitoriomegália significativa deve incitar a investigação de outros sintomas de virilização como alopecia androgénica, alteração da voz, aumento da massa muscular do tronco, diminuição do volume mamário e perda das pregas da mucosa vaginal. Está maioritariamente associada a condições virilizantes, como tumores ováricos ou das suprarrenais; no entanto também pode estar presente no SOP (34).

4.4. Irregularidades Menstruais

As irregularidades menstruais são observadas em dois terços das adolescentes com SOP e incluem um espectro variado de sintomas anovulatórios como amenorreia primária ou secundária, oligomenorreia ou hemorragias uterinas anormais (9).

A anovulação crônica, acompanhada de oligomenorreia (ciclos menstruais superiores a 35 dias) ou amenorreia secundária (ausência de menstruação num período semelhante aos últimos 3 ciclos) é bastante comum nas jovens saudáveis, sendo que 40 a 50% das adolescentes tem ciclos anovulatórios, independentemente do SOP (33). É bastante frequente a ocorrência de irregularidades menstruais nos primeiros dois anos após menarca devido à imaturidade do eixo HHO (3,8,11).

A idade média da menarca, segundo a *American Academy of Pediatrics*, é 12,43 anos. No primeiro ano pós-menarca, o intervalo médio do ciclo é de 32,2 dias com interlúnios de 21 a 45 dias e catamênios de 7 dias (8), existindo uma tendência para os ciclos se tornarem, progressivamente, mais curtos e regulares. Em 95% das jovens, a regularidade dos ciclos (21-35 dias) é estabelecida no terceiro ano após menarca podendo contudo, permanecer irregulares até 5 anos após a menarca (11). Segundo o mais recente *Consensus Statement in Adolescents*, a ausência de menarca aos 15 anos ou 2 a 3 anos após telarca, independentemente da idade cronológica, é incomum e, como tal, deve obrigar a avaliação para SOP (8).

Cerca de 98% das jovens diagnosticadas com SOP demonstram irregularidades menstruais, sendo que 68% manifesta oligomenorreia, 28% amenorreia secundária e 4% amenorreia primária (17). Raramente a jovem com SOP apresenta amenorreia primária como primeira manifestação; no entanto, este grupo de adolescentes exibe mais características de SM e tem níveis de androstenediona superiores, o que está associado a fenótipos mais severos (21).

4.5. Infertilidade

O diagnóstico acarreta várias preocupações para a jovem sendo a infertilidade uma das principais. Apesar de não afetar o futuro imediato da adolescente, a longo prazo constitui uma grande fonte de apreensão. Na verdade, estudos efetuados demonstraram que as jovens com SOP têm 3 vezes maior probabilidade de sentirem angústia face a uma função reprodutiva anormal, o que leva a um elevado grau de incerteza sobre a capacidade de engravidar no futuro, afetando significativamente a qualidade de vida (38,39). A principal causa de infertilidade no SOP é a oligo ou anovulação (21,23); no entanto as diversas comorbidades como a obesidade e a resistência à insulina estão também associadas a maior risco de abortamento e menores taxas de gravidez. Associadamente, as alterações endometriais podem comprometer a implantação do embrião (7).

4.6. Hiperplasia do Endométrio e Risco Neoplásico

A anovulação crónica observada no SOP está relacionada com o desenvolvimento de hiperplasia do endométrio (3,7,15,23,34). Surge como consequência da constante estimulação estrogénica no endométrio e, apesar de ser uma condição muito mais frequente na perimenopausa e pós-menopausa com recurso a terapêutica estrogénica, as adolescentes com SOP podem vir a desenvolver hiperplasia do endométrio, o que provoca frequentes hemorragias uterinas anormais (21). É uma condição que requer monitorização devido ao risco de progressão para adenocarcinoma. O risco da população adolescente com SOP desenvolver hiperplasia ainda não foi determinado mas é, muito provavelmente, bastante baixo (21).

O SOP está associado a risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias do endométrio, ovário e mama (7). Os potenciais mecanismos associados incluem o estado anovulatório crónico, que provoca uma constante estimulação por parte dos estrogénios (7,25,34). Contudo a obesidade e DM II dificultam a identificação do contributo exclusivo do SOP para o risco neoplásico, pois estão também associadas a um risco aumentado de neoplasia endometrial (3,7,34). A ocorrência deste tipo de neoplasias na adolescente com SOP é rara; no entanto, o risco aumenta com o envelhecimento (3).

A informação existente sobre as neoplasias do ovário e da mama é limitada e contraditória (7). Supõe-se que a ação excessiva dos estrogénios no SOP pode aumentar o risco de formação de neoplasias mamárias e, a teoria da sobrestimulação do ovário pelas gonadotrofinas pode explicar a formação de neoplasias ováricas (25); no entanto, não existem dados suficientes para suportar estas hipóteses.

4.7. Impacto na Qualidade de Vida

Como condição crónica que é, o SOP acarreta inúmeras consequências para a saúde da jovem. Além das alterações metabólicas e reprodutivas, existe uma forte componente psicológica associada. Estes desafios psicológicos surgem numa altura muito vulnerável da vida da adolescente, causando maior sofrimento emocional, assim como comprometimento do bem-estar psicológico e diminuição da qualidade de vida (40).

As consequências físicas do SOP são preocupantes, predispondo estas jovens para vários problemas médicos com tendência a agravarem-se durante a idade adulta. As alterações hormonais provocam modificações do aspeto físico, que causam angústia e preocupações psicossociais significativas. As irregularidades menstruais, obesidade, hirsutismo e acne, contribuem para uma baixa autoestima e autoimagem e, as preocupações com a saúde mental e os problemas fisiológicos associados ao SOP são, da mesma forma, devastadores. As principais inquietações destas jovens parecem centrar-se na necessidade de mais informação relativa aos diferentes aspetos do síndrome; existe uma grande vontade em tentar compreender a natureza do SOP, assim como o desejo de conhecer estratégias para controlar e lidar com esta patologia. Há um grande interesse nos aspetos emocionais, e estas jovens procuram adotar táticas de forma a conseguir superar os sentimentos de ansiedade e depressão que surgem devido à alteração do aspeto físico. Existe um enorme receio em serem diferentes das outras adolescentes e de a sua feminilidade estar comprometida. Associadamente surge uma grande necessidade de controlar o síndrome e libertarem-se dos sentimentos de culpa relativos a não conseguirem gerir o seu peso corporal, numa tentativa de sentirem “normais” (14).

O excesso de peso, acne, hirsutismo, irregularidades menstruais e a possibilidade de infertilidade estão entre as grandes preocupações destas adolescentes, sendo o excesso de peso a principal (14,39,40). As adolescentes obesas frequentemente recorrem a exercícios e dietas

extremas, que despoletam comportamentos nocivos, e vão provocar défices nutricionais e possíveis distúrbios alimentares graves. Neumark et al (2002) examinaram 4700 adolescentes obesas e descobriram que 76% recorre a práticas pouco saudáveis e cerca de 18% admitiu a prática de comportamentos extremos, como comprimidos dietéticos, vômito induzido e dietas extremas. Associadamente a perceção que a jovem tem de si mesma é alterada, com o surgimento de sentimentos de vergonha e diminuição drástica da autoestima, o que acaba por levar ao isolamento e interferência no desempenho académico e nas relações pessoais e sociais (14). A autoimagem e autoconsciência estão bastante prejudicadas, o que torna estas adolescentes mais receosas do efeito que o seu aspeto físico possa ter noutras pessoas. A irregularidade dos ciclos causa um elevado nível de preocupação e, a perspetiva de uma função ginecológica anormal que possa levar à infertilidade é bastante angustiante e pode, inclusivamente despoletar comportamentos sexuais de risco. Cerca de 68% expressa preocupações com a fertilidade, afirmando que a doença não as afeta de qualquer outro modo, que não o medo de não poderem engravidar (15). Perante essa possibilidade, estas jovens podem considerar desnecessária a utilização de métodos contraceptivos; por outro lado, a eventual dificuldade em identificar uma gravidez devido às irregularidades menstruais e oligoamenorreia pode inibir a atividade sexual (14,39). De facto, as adolescentes com SOP tendem a ser menos sexualmente ativas do que as jovens saudáveis.

O elevado nível de androgénios circulantes parece contribuir para as perturbações de humor, sendo que há uma maior tendência para que a jovem seja mais introvertida, mais preocupada em agradar e mais propensa a ansiedade, isolamento, irritabilidade e agressividade (39). Efetivamente há maior frequência de perturbações de humor, como distúrbios bipolares e depressão, associados a menor qualidade de vida. A depressão tem um impacto significativo no desenvolvimento e bem-estar afetando, adversamente, a *performance* escolar e as relações pessoais da adolescente (14).

Existe uma grande tendência para o isolamento e se não existirem apoios essenciais, tanto na vertente familiar como na vertente clínica, o estado emocional deteriora-se significativamente, podendo alcançar situações extremas, inclusivamente a tentativa de suicídio. Não é suficiente tratar os sintomas físicos de uma doença crónica, sem tentar desenvolver as capacidades de adaptação necessárias para lidar com as preocupações referentes à qualidade de vida. Como tal, é de extrema importância adotar estratégias para lidar com os conflitos emocionais e as angústias destas adolescentes. A informação disponibilizada pelo prestador de cuidados de saúde deve ser clara, informativa e adaptada à faixa etária e, sempre que possível, deixar que as decisões clínicas sejam tomadas pela própria adolescente (14). Trent et al (2002) determinaram que a própria perceção da adolescente sobre o impacto do SOP era mais relevante para sua qualidade de vida do que a avaliação do clínico sobre a gravidade dos seus sintomas (41). As jovens que procuram informar-se sobre o SOP e como lidar com os problemas associados apresentam menores taxas de depressão e ansiedade, além de uma melhor qualidade de vida, comparativamente às jovens que tendem a isolar-se e a ignorar a sua doença (14).

É muito importante que a família seja devidamente informada no que respeita ao SOP, numa tentativa de providenciar uma maior grau de apoio. Estas jovens sentem uma grande dificuldade em expor os seus problemas à família, devido à grande preocupação em sobrecarregá-la. O medo de que esta considere que o sofrimento emocional é fictício, ou que presuma que a jovem não se esforça para melhorar a sua condição, provoca uma tendência progressiva para se distanciarem. Associadamente, a interação com o clínico é de extrema relevância. Este demonstra grande propensão em desprezar sintomas como o acne, irregularidades menstruais ou o aumento de peso, atribuindo a fenómenos naturais da puberdade. Esta desacreditação traz grande insegurança à jovem, agravando, ainda mais, o estado de ansiedade e desespero. A honestidade, o respeito e confidencialidade, o

conhecimento, experiência e empatia que o clínico demonstra, assim como a capacidade em encorajar, aumenta a confiança e a segurança (14). As jovens com SOP necessitam de um clínico que esteja disposto a educar não só a família, mas também todas as outras pessoas de importância na vida da adolescente, numa tentativa de criar um ambiente de apoio e compreensão que ajude a enfrentar esta condição.

5. Diagnóstico na Adolescência

5.1. Síndrome do Ovário Poliquístico

Atualmente o diagnóstico do SOP é difícil de realizar devido à grande variedade de fenótipos que se podem manifestar. Existem vários modelos pelo qual o diagnóstico pode ser efetuado, como os critérios de Roterdão 2003 e os critérios da Sociedade de Hiperandrogenismo 2006 (tabela 1). O mais utilizado e abrangente continuam a ser os critérios de Roterdão 2003, sendo que devem estar presentes dois de três critérios (1,8–11,15,21,33).

Tabela 1: Critérios de diagnóstico do SOP de acordo com os critérios de Roterdão 2003 e Sociedade de Hiperandrogenismo 2006 (9)

Roterdão 2003	Sociedade de Hiperandrogenismo 2006
Oligo e/ou anovulação	Disfunção ovárica: oligo/anovulação e/ou ovários poliquísticos
Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico	Hirsutismo e/ou hiperandrogenismo bioquímico
Ovários poliquísticos visíveis em ecografia	

Apesar de serem largamente utilizados nas mulheres adultas, a aplicação destes critérios nas adolescentes revelou-se problemática (1,8,10,36). Os ciclos anovulatórios e irregularidades menstruais são frequentes, a morfologia poliquística pode estar presente mesmo nas jovens saudáveis e os sinais clínicos de hiperandrogenismo são menos fidedignos (9,29,36). Deve ser ainda considerado que os níveis de testosterona sérica estão elevados nas fases anovulatórias (10). Consequentemente, o recurso aos critérios de Roterdão 2003 leva a diagnósticos demasiado precipitados que podem estar errados (1,8,9,21). Associadamente a

morfologia ovárica é um parâmetro difícil de avaliar pois nas adolescentes virgens, a ecografia transvaginal não deve ser efetuada e a supra-púbica é pouco informativa (1).

Guidelines recentes lançadas pela *Endocrine Society* sugerem que o SOP na adolescência deve ser diagnosticado tendo como base os critérios do *National Institute of Health*. Estes consistem no hiperandrogenismo inexplicável e anomalias menstruais anovulatórias persistentes. Como as evidências apresentadas para apoiar esta conclusão eram escassas, a *Pediatric Endocrine Society* juntou um conjunto de representantes internacionais da endocrinologia reprodutiva, pediátrica e adulta, medicina dos adolescentes e ginecologia das adolescentes para definir critérios apropriados e adequados para o diagnóstico do SOP nas jovens. Como tal, definiu-se que a combinação inexplicável de padrões anormais de hemorragias uterinas e hiperandrogenismo evidente seriam critérios de diagnóstico (tabela 2). Apesar de a obesidade, resistência à insulina e hiperinsulinémia serem achados frequentes, não devem ser considerados no diagnóstico de SOP nas adolescentes (11).

Tabela 2: critérios de diagnóstico de SOP na adolescência (10,42).

Combinação inexplicável de:

1 – Padrões anormais de hemorragias uterinas

a) Anormal para a idade cronológica ou ginecológica;

b) Sintomas persistentes durante 1 a 2 anos.

2 – Evidência de hiperandrogenismo

a) A elevação persistente da testosterona acima dos valores estipulados para as mulheres adultas e provenientes de um laboratório de referência constitui a melhor evidência;

b) Hirsutismo moderado a severo é evidência clínica de hiperandrogenismo;

c) O acne inflamatório moderado a severo constitui indicação para realização de testes de pesquisa de hiperandrogenismo bioquímico.

Todavia, este conjunto de representantes ressaltou que deve haver grande cautela antes de rotular as adolescentes hiperandrogénicas como tendo SOP se as anomalias menstruais não persistirem por 2 anos ou mais. Antes desse tempo, é recomendado que estas

jovens sejam consideradas como “em risco de SOP”, para evitar diagnósticos abusivos de alterações pubertárias fisiológicas como sendo SOP; no entanto, os procedimentos para estabelecer um diagnóstico não devem ser desnecessariamente atrasados. Avaliações no espaço de dois anos podem ser necessárias para que, tratamentos que poderiam controlar o hiperandrogenismo e sintomas anovulatórios não sejam adiados. Como tal, o início de testes de diagnóstico é aconselhável se, no espaço de 1 ano, são requeridos tratamentos para controlar hemorragias uterinas anormais, com morbidades ou se coexistirem sintomas sugestivos de SOP. Hemorragias uterinas excessivas podem exigir avaliações de emergência e a amenorreia primária deve ser avaliada quando reconhecida. O clínico deve também reconhecer que as anomalias menstruais podem não ser as queixas principais. De facto, os sintomas anovulatórios podem não ser os sintomas iniciais, podendo surgir pelo menos 1 ano depois da apresentação de obesidade, hirsutismo ou *acanthosis nigricans* (43). Estas queixas devem incitar a realização precoce de testes de diagnóstico e, se suspeita de SOP nestas jovens, testes para avaliar a função androgénica ovárica podem ser particularmente úteis. Nas adolescentes nas quais foi estabelecido um diagnóstico provisório de SOP, a recomendação para reavaliações longitudinais requer a suspensão de estroprogestativos, durante pelo menos 3 meses, quando a jovem já é ginecologicamente madura (entre os 17 e 18 anos), para determinar a persistência de anovulação hiperandrogénica.

Sendo o SOP um diagnóstico de exclusão, antes de se definir um diagnóstico definitivo devem ser eliminadas todas as outras potenciais causas que podem mimetizar o síndrome. Estas condições podem ser divididas em duas categorias, segundo os sinais que apresentam (tabela 3).

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de SOP (1,6,9,11,13,19,34)

Hirsutismo/Acne	Amenorreia/Oligomenorreia
Hiperplasia adrenal congênita não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase	Síndrome de Cushing
Síndrome de Cushing	Hiperprolactinemia ou prolactinoma
Neoplasia adrenal ou ovárica virilizante	Hipotireoidismo primário
Obesidade	Acromegalia
Condições associadas a drogas	Falência ovárica prematura

5.2. Hiperandrogenismo Bioquímico

Os níveis séricos de testosterona total, testosterona livre, androstenediona e sulfato de dihidroepiandrosterona têm sido os marcadores mais utilizados para definir o hiperandrogenismo bioquímico (8). Todavia, nas jovens com SOP, os testes mais utilizados são o doseamento da testosterona total/livre, sendo que o DHEAS e androstenediona não são recomendados por rotina (24).

Os níveis elevados de testosterona livre são considerados o marcador mais sensível de hiperandrogenismo bioquímico; no entanto, é bastante problemático obter concentrações precisas. Os testes comerciais disponíveis não são precisos e os valores de referência diferem entre os laboratórios (23). Associadamente, o ritmo diurno, estágio da puberdade, fase do ciclo menstrual e concentrações de SHBG são variações biológicas que vão influenciar os níveis de testosterona (10,11,17), além de que a presença de moléculas esteroides com estrutura molecular semelhante vai influenciar os valores adquiridos (10,11).

Devido à variabilidade nos resultados da concentração da testosterona e a informação escassa acerca das flutuações normais dos valores durante a puberdade, não existem *cutoffs* definidos para as adolescentes com SOP (11). Por estas razões, as concentrações devem ser consideradas elevadas quando são persistentemente superiores aos valores normativos nas mulheres adultas (segundo testes efetuados por laboratórios especializados com valores de referência bem definidos). Admite-se que valores de testosterona total superiores a 55ng/dL (10,11,33) ou testosterona livre superior a 9pg/mL sejam consistentes com hiperandrogenismo bioquímico (10).

Na ausência de testes fiáveis para deteção de hiperandrogenismo bioquímico, a presença de hirsutismo moderado a severo e acne inflamatório sem resposta a tratamentos tópicos constitui evidência clínica.

5.3. Hiperandrogenismo Clínico

O acne é difícil de avaliar uma vez que é bastante característico da puberdade. No entanto, pode ser a única manifestação pilossebácea de hiperandrogenismo (10,11,23). Em cerca de 85% das jovens saudáveis, o acne comedonal está presente (44), mas o acne inflamatório moderado a severo (> 10 lesões inflamatórias) (tabela 4) é incomum durante os anos perimenárquicos. (10,11,17,45).

Tabela 4: sistema de avaliação do acne para adolescentes

Severidade	Lesões Comedónicas*	Lesões Inflamatórias+
Suave	1-10	1-10
Moderado	11-25	11-25
Severo	>25	>25

Adaptado de Rosenfiel RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-1430

*comedões fechados ou abertos (>1mm de diâmetro)

+ pústulas, pápulas (\leq 5mm diâmetro) e nódulos (>5mm diâmetro)

O hirsutismo, por outro lado, é um sinal muito mais fidedigno, com elevada prevalência nas jovens com SOP (17). Na adolescência é lentamente progressivo e menos marcado (8,21) e a sua severidade não está correlacionada com a concentração de androgénios circulantes (11,37). Apesar de afetar cerca de 65% das jovens com SOP, pode ser mínimo em algumas adolescentes com a doença devido ao tempo limitado de exposição aos androgénios e devido à variabilidade étnica (8,9). Uma vez que o hirsutismo resulta da conversão da penugem corporal em pêlos mais grossos e pigmentados, as jovens de etnias com menor quantidade de penugem corporal irão demonstrar um hirsutismo mais brando comparativamente às jovens de etnias com maior quantidade de penugem corporal (Mediterrâneo e Médio-Oriente). O método para a avaliação do hirsutismo é o *score* modificado de *Ferriman Gallwey* (1,8,9,11,17,21,23,24,33,34) que considera 9 áreas

corporais bastante sensíveis a androgénios, com um score atribuível de 0-4 a cada uma (10,34) (figura 1, tabela 5). No entanto, este método apresenta várias limitações, as quais incluem diferentes *cutoffs* entre os diversos grupos étnicos/raciais, a sua natureza subjetiva e a não consideração de áreas sensíveis aos androgénios como as patilhas e as nádegas (11). Não está adequado para as adolescentes, uma vez que foi definido para mulheres com idade superior a 24 anos (21) mas, apesar de tudo, é o método mais utilizado.

Figura 1: escala modificada de *Ferriman Gallwey* (10).

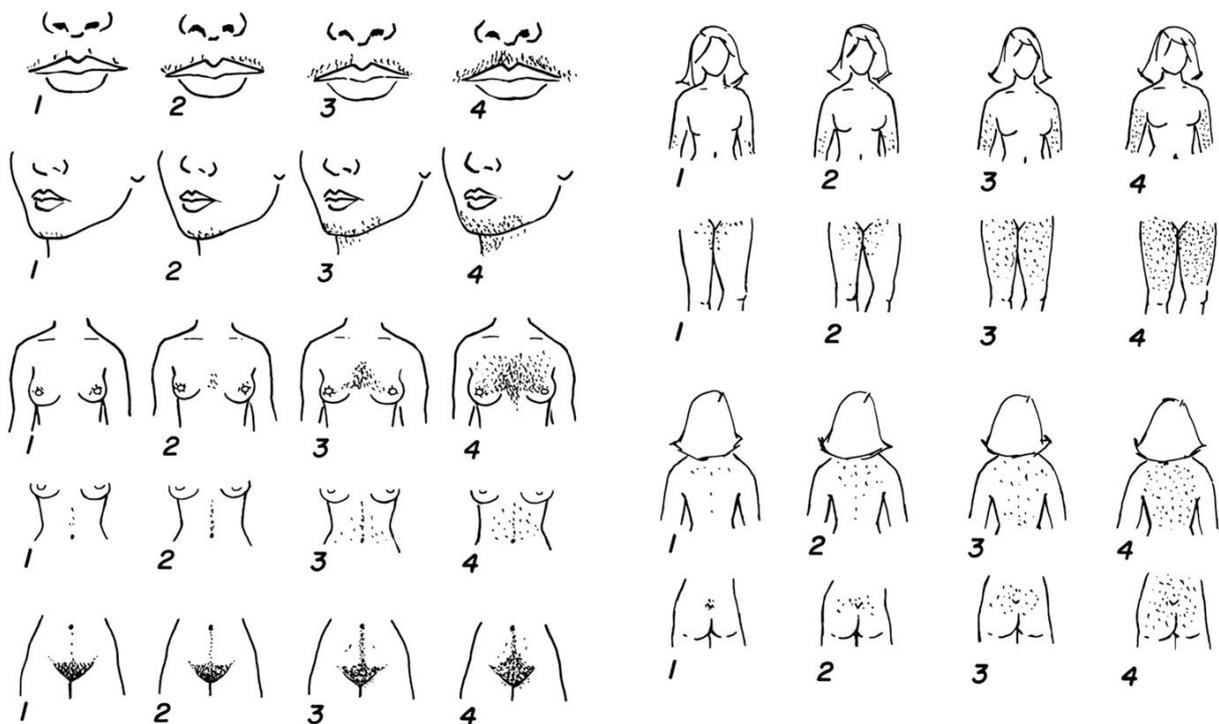


Tabela 5: *Score* atribuível ao hirsutismo de acordo com a escala de *Ferriman-Galwey* (1)

6 a 8 - Hirsutismo suave
8 a 15 - Hirsutismo grave
>15 - Hirsutismo severo

5.4. Síndrome Metabólico

As flutuações hormonais próprias da puberdade podem induzir alterações metabólicas que mimetizam o SM (29). Segundo Goodman et al (2007), durante um período de observação de 3 anos em 1098 jovens, o diagnóstico foi eliminado em quase metade das adolescentes inicialmente diagnosticadas com SM (29,46).

Similarmente aos gráficos de crescimento utilizados para monitorizar a altura e o peso nas crianças, o método dos gráficos de crescimento é usado para identificar facilmente o SM. Foram definidas curvas de crescimento para perímetro da cintura, tensão arterial, concentrações de HDL e TG (47). Em 2007, a Federação Internacional de Diabetes apresentou uma nova definição para identificar crianças e adolescentes com SM, sendo que esta definição é de fácil aplicação clínica e categorizada de acordo com a faixa etária. A FID sugere que o diagnóstico de SM não deve ser aplicado a crianças com idade inferior a 10 anos (29). Nas jovens com idades entre os 10 e os 16 anos, o diagnóstico é efetuado quando estão presentes pelo menos 3 dos critérios estabelecidos (tabela 6). Para as jovens com idade superior a 16 anos, os critérios utilizados são os mesmos que para os adultos (tabela 7).

Tabela 6: Critérios de diagnóstico de SM entre os 10 – 16 anos (27).

Triglicerídeos > 110 mg/dl
IMC \geq percentil 90 adequado para a idade
Tensão arterial \geq percentil 90 adequado para idade e altura
HDL \leq 50 mg/dl, mas com glicose \geq 100 em vez de 110 mg/dl

Tabela 7: Critérios de diagnóstico de SM nas jovens > 16 anos (48)

Obesidade central (perímetro da cintura \geq 88cm)
TG séricos \geq 150 mg/dL
Concentração de HDL < 50mg/dL
TA \geq 130/85 mmHg
Níveis de glicose em jejum \geq 100mg/dL

5.5. Resistência à Insulina e hiperinsulinémia

A resistência à insulina é um importante mecanismo fisiopatológico no SOP, sendo que 50% das jovens mostram sinais de resistência à insulina (15). Como consequência, surge também a hiperinsulinémia. Apesar de não serem considerados critérios de diagnóstico para o SOP é necessário que sejam avaliados e devem incitar a investigação e tratamento de comorbidades associadas ao SOP, como a pré- diabetes e DM II (11).

O rastreio deve ser feito em todas as jovens com SOP; no entanto, existem sinais clínicos, como a *acanthosis nigricans*, uma condição mucocutânea que se apresenta como hiperpigmentação da pele, mal definida, aveludada, de cor castanha a preto. É normalmente encontrada nas pregas corporais, como no pescoço, axilas, virilhas, testa e abdómen e é indicadora de severa resistência à insulina (34).

Para a avaliação da resistência à insulina, pode-se recorrer ao *ratio* glicose em jejum/insulina sendo que um valor <7 , nas adolescentes, é consistente com insulinoresistência; no entanto este método está ligado ao teste de tolerância à glicose intravenosa, sendo pouco prático (21,23). O rastreio para a diabetes e pré-diabetes é feito com recurso a testes como a glicose em jejum. Se o resultado for anormal ou, se houver preocupações significativas com diabetes ou intolerância à glicose, deve ser solicitada uma prova de tolerância oral à glicose. Contudo é difícil realizar a PTGO e o teste da glicose em jejum nestas jovens, podendo recorrer-se à medição da glicémia capilar e doseamento da hemoglobina glicosilada. As jovens devem fazer o rastreio a cada 1 a 2 anos, pois um subconjunto de doentes com resultados basais normais pode desenvolver alterações da tolerância à glicose ou diabetes no espaço de 6 anos (15,49).

6. Tratamento do SOP na Adolescência e suas consequências

6.1. Alterações do Estilo de Vida

Os objetivos no tratamento do SOP nas adolescentes envolvem a regularização dos ciclos menstruais, a tentativa de diminuir certos sinais e sintomas de hiperandrogenismo como o hirsutismo, acne inflamatório e oligomenorreia. Para além disso, deve procurar-se melhorar a autoestima e tratar as comorbidades como as alterações da tolerância à glicose ou resistência à insulina e, assim, diminuir o risco de vir a desenvolver SM e DM II (8). Às adolescentes obesas deve ser dada especial atenção a fim de despertar a consciência neste grupo de pacientes e seus tutores, da carga que a obesidade imprime no seu, já desafiador, SOP (3).

A alteração do estilo de vida é considerada o tratamento de primeira linha no SOP (9,15,17,24,36). É particularmente relevante nas adolescentes dado que a maioria dos comportamentos adquiridos nesta faixa etária persistem, na maioria das vezes, para a vida adulta (17). A perda de peso e a educação sobre um estilo de vida mais saudável adquirem um carácter de extrema importância nestas jovens. Ornstein et al (2011) demonstraram que, nas jovens com SOP que receberam aconselhamento nutricional, as que mostraram diminuição do peso e IMC têm maior probabilidade de retomar uma função menstrual normal, comparativamente às que não perderam peso (50). Na verdade, perdas ponderais de apenas 5 a 10% têm benefícios significativos, com melhoria do quadro psicológico, das funções reprodutivas e das características metabólicas (1,2,8,9,15,17,21,24).

Apesar de estar comprovado que estas alterações provocam melhorias bastante significativas em todo o quadro clínico, uma vez que são modificações comportamentais, podem ser difíceis de manter ao longo do tempo. Há um grande nível de recaída e estudos

efetuados em adolescentes envolvidas em programas de modificação do estilo de vida mostram uma taxa de abandono de 30% (15,51). Assim, conselhos simples e práticos, que podem ser abordados em minutos durante a consulta médica, assim como a inclusão de atividade física moderada simples, que inclui exercícios estruturados (pelo menos 30 minutos por dia) e exercício incidental (qualquer atividade acumulada em pequenas quantidades ao longo do dia, como por exemplo subir as escadas ou andar a pé) aumenta a perda de peso e melhora os resultados clínicos no SOP, comparativamente a alterações apenas na dieta (52).

Associadamente devem ser adotadas estratégias dietéticas que sejam seguras, adequadas nutricionalmente e sustentáveis a longo prazo, de modo a obter resultados ainda mais eficazes e duradouros, sem efeitos indesejáveis no crescimento e desenvolvimento físico e intelectual (24).

6.2. Estroprogestativos

Os estroprogestativos orais são recomendados como tratamento de primeira linha para as disfunções menstruais e as manifestações cutâneas do SOP. O componente progestativo suprime a LH, o que vai resultar numa diminuição da produção de androgénios ováricos, e o componente estrogénico aumenta a produção hepática de SHBG (6,15,23,24,36). Adicionalmente inibem a ação da 5 α reductase, o que diminui a conversão de testosterona para a sua forma mais ativa, a dihidrotestosterona (9,15). Como tal, além de promover a regularização dos ciclos menstruais, os estroprogestativos também afetam o hiperandrogenismo, promovendo a melhoria de manifestações cutâneas como o acne e hirsutismo. Associadamente conferem proteção endometrial pois o componente progestativo contraria o efeito dos estrogénios.

O tratamento deve ser iniciado precocemente para evitar o desenvolvimento das alterações do aspeto físico; no entanto não foi ainda definido um limite temporal para a sua duração (8). Nas adolescentes com contra-indicação para a administração de estrogénios, podem ser utilizados progestativos orais isolados. A medroxiprogesterona ou acetato de noretindrona podem ser utilizados para a regularização dos ciclos cada 1 a 3 meses (numa dose de 100 a 200mg ao deitar, diariamente, durante 7 a 10 dias) (9,53). No entanto, estes não afetam os níveis de androgénios; como tal a regularização dos ciclos e o alívio dos sintomas não é tão notório como com os métodos combinados (15).

O uso destes métodos pode estar associado a um aumento ligeiro do risco tromboembólico, da resistência à insulina e agravamento da dislipidémia (8,24). Assim sendo, o uso destes compostos não deve suplantiar as alterações do estilo de vida, devendo ser utilizados em conjunto para obter resultados mais eficazes (24).

6.3. Anti Androgénios

O uso de anti androgénios nas adolescentes com SOP é controverso. A *Endocrine Society for Clinical Practice Guideline* afirmou que estes medicamentos podem trazer benefícios para estas jovens; no entanto, não existem recomendações específicas (17,36).

O objetivo do uso dos anti androgénios é, tal como o nome indica, bloquear a ação dos androgénios. O seu mecanismo de ação passa por, a nível do folículo piloso, inibir a 5 α -redutase, além de bloquear a ligação dos androgénios aos seus recetores ou inibir a biossíntese da testosterona (9,21).

Os mais conhecidos são a espironolactona, a flutamida e o finasteride. Nos EUA e Portugal, o mais utilizado é a espironolactona devido à sua eficácia, baixo preço e perfil de efeitos secundários. O seu mecanismo de ação baseia-se, primariamente, na inibição competitiva a nível dos recetores de androgénios. Tem também algum efeito inibitório na 5 α -redutase e diminui a produção de testosterona; no entanto possui alguns efeitos secundários como poliúria e hipotensão postural. Sendo um diurético poupador de potássio, é necessário verificar os níveis de potássio antes de iniciar a administração. Normalmente são administrados 50mg, duas vezes por dia, mas existem autores que defendem que se deve iniciar com uma dosagem de 100mg, duas vezes por dia (200mg/dia), para obter efeito máximo (9,53). Nos restantes países da Europa, a flutamida é o mais utilizado nas adolescentes. É um bloqueador do recetor dos androgénios que inibe a ligação da dihidrotestosterona. Associadamente também provoca diminuição da produção de androgénios. A dosagem recomendada é 250 a 500mg/dia. O finasteride é um inibidor da 5 α -redutase; porém, como a sua eficácia é inferior à espironolactona e flutamida, é pouco utilizado (9,21,53).

Os anti androgénios são potencialmente teratogénicos; como tal, não devem ser utilizados sem um método contraceutivo associado nas jovens em risco de engravidar (17,23).

Nenhum destes medicamentos é aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento do hirsutismo (23). Estudos efetuados para avaliar a combinação de anti androgénios com estroprogestativos falharam em demonstrar uma relação sinérgica, não havendo qualquer aumento do benefício comparativamente ao uso exclusivo de estroprogestativos. Todavia, pesquisas subsequentes efetuadas em mulheres adultas e adolescentes, demonstraram que o uso de anti androgénios e estroprogestativos em conjunto com metformina pode resultar numa melhoria do perfil metabólico (17). Consequentemente, a Sociedade Europeia de Endocrinologia afirma que os anti androgénios podem ser utilizados sozinhos ou combinados com metformina ou estroprogestativos.

6.4. Agonistas GnRH

Os agonistas GnRH quando usados continuamente resultam na *down-regulation* da hipófise, o que provoca diminuição da produção hormonal ovárica, incluindo estrogénio e androgénios. Quando utilizados sozinhos, o hipoestrogenismo resultante leva a perda significativa da massa óssea; no entanto, esta é reversível após terapia durante, no máximo, 6 meses. Foi efetuado um estudo randomizado controlado com placebo em 64 doentes com SOP para avaliar a nafarelina, um agonista GnRH, e a sua ação exclusiva ou em conjunto com estroprogestativos durante 6 meses. Apesar de as concentrações de testosterona total e testosterona livre terem diminuído significativamente com a nafarelina e estroprogestativos, a combinação destes dois medicamentos resultou numa diminuição significativa da testosterona total e aumento da SHBG. Apesar de ter sido demonstrado que este medicamento é eficaz a curto prazo, a sua utilização a longo termo nas adolescentes não é recomendada devido ao seu potencial efeito prejudicial na densidade óssea e devido à disponibilidade de medicação alternativa com menos efeitos secundários (21).

6.5. Agentes Sensibilizadores de Insulina

Uma vez que a resistência à insulina desempenha um papel significativo na fisiopatologia do SOP, os agentes sensibilizadores de insulina têm sido propostos como tratamento; no entanto, o seu uso em jovens sem diagnóstico de DM II, intolerância à insulina ou resistência à insulina documentada, carece de evidências científicas. As glitazonas e metformina são as duas classes de agentes sensibilizadores à insulina que têm sido estudados; no entanto, não é conhecido se estes agentes vão alterar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares (9,23).

Como as glitazonas têm sido associadas a falência hepática, não devem ser utilizadas nas jovens até a sua eficácia e segurança for analisada (21), sendo a metformina o medicamento preferido e mais seguro para ser utilizado (15). A sua ação primária parece ser a inibição da produção hepática da glicose e aumento da sensibilidade periférica à insulina (21,54). Associadamente melhora os níveis de glicose em jejum, a pressão arterial e os níveis de colesterol LDL, além de estabilizar os níveis de insulina (9,17,54). Diversos estudos demonstraram que a prevenção ou atraso de desenvolvimento de hirsutismo, hiperandrogenismo, oligoamenorreia e SOP em jovens com puberdade precoce (55) é mais eficaz quando a metformina é administrada precocemente (entre os 8 e 12 anos) do que quando iniciada em fases mais tardias (13-14 anos). A combinação de metformina com um estilo de vida saudável resulta numa perda de peso significativa (21,23).

Estes agentes são maioritariamente prescritos a adolescentes com alterações da tolerância à glicose, insulinoresistência que não responde às alterações do estilo de vida, história familiar de DM II, obesidade e *acanthosis nigricans* (9). A dose recomendada é 500mg (3 vezes/dia), 850mg (2 vezes/dia) ou preparações de libertação lenta (múltiplas formulações de 500 mg aumentadas, posteriormente, para 1 a 2g/dia). Os efeitos secundários são primariamente gastrointestinais e incluem flatulência, diarreia e dores abdominais, o que

pode diminuir a adesão das jovens a este tipo de terapêutica (4,9,15). No entanto, como a metformina resulta no retorno da ovulação, o uso desta medicação em jovens sexualmente ativas deve incitar a discussão sobre contraceção, dado o potencial aumento da fertilidade (15).

A maioria das entidades reguladoras não aprova o uso de metformina no tratamento específico do SOP; porém, e com base nas evidências apresentadas, a sua utilização é recomendada pelas Sociedades de Endocrinologia nacionais e internacionais (24).

6.6. Tratamentos Estéticos

Além do tratamento farmacológico, tanto o hirsutismo como o acne podem ser controlados através de tratamentos tópicos. O tratamento cosmético e dermatológico do hirsutismo inclui a depilação mecânica e o uso de cremes tópicos (6), como o cloridrato de eflornitina, que vai promover a inibição do crescimento local do pêlo (6,53). As adolescentes podem ainda recorrer à depilação (seja com cera ou com cremes depilatórios) e a técnicas de destruição da papila dérmica, como o tratamento a laser ou eletrólise (53). Obtêm-se melhores resultados quando se combinam as técnicas mecânicas com a terapêutica farmacológica (como estroprogestativos) (23).

Os objetivos terapêuticos da utilização de tratamentos tópicos no acne são a redução da produção de sebo, que vai impedir a formação de microcomedões, e a diminuição da inflamação para evitar a formação de cicatrizes. Tanto podem ser utilizados produtos tópicos que contenham peróxido de benzoilo, retinoides, antibióticos ou isotretinoína, como antibióticos orais e estroprogestativos para tentar reduzir e conter as lesões (45).

6.7. Cirurgia Bariátrica

Quando o SOP está associado a obesidade mórbida, as mudanças de estilo de vida e até mesmo os fármacos são muitas vezes mal sucedidos, pelo que a cirurgia bariátrica pode ser considerada. A perda de peso obtida pela cirurgia bariátrica é acompanhada pelo restabelecimento de ciclos menstruais regulares e/ou ovulação, aumento da sensibilidade à insulina, diminuição dos *scores* de hirsutismo na escala de *Ferriman-Gallwey* e diminuição das concentrações de androgénios (21,39,56). Foi comprovado que a qualidade de vida destas jovens aumentou após realização de cirurgia bariátrica (4,57,58). Mesmo assim, este tipo de procedimento está restrito às adolescentes com $IMC > 35$ com co morbilidades severas associadas à obesidade, ou $IMC > 40$ com menor quantidade de co morbilidades severas (39,59). Contudo, deve ter sido em consideração que a segurança a longo prazo da cirurgia bariátrica nas adolescentes permanece, ainda, desconhecida (21,39,57).

7. Conclusão

O SOP é uma das endocrinopatias mais frequentes no sexo feminino, sendo bastante prevalente nas adolescentes. Contudo, a informação existente sobre o SOP na adolescência é escassa. É uma patologia com várias implicações clínicas, tendo impacto a nível reprodutivo, metabólico e psicológico e vai afetar significativamente a qualidade de vida destas jovens.

Existem vários fatores que contribuem para a génese do SOP; no entanto a sua etiologia permanece desconhecida. Há uma grande influência ambiental e genética e a nível fisiopatológico a alteração morfológica, a produção excessiva de androgénios ováricos, as concentrações elevadas de LH e hiperinsulinémia constituem as 4 principais mudanças.

As irregularidades menstruais, acne e hirsutismo resultam do elevado nível de androgénios circulantes. São sinais difíceis de identificar devido à grande similaridade com as alterações pubertárias. Como tal constituem um fator de atraso na identificação do SOP nas adolescentes, atrasando o processo de diagnóstico e, conseqüentemente, o início da terapêutica.

A obesidade está presente em cerca de 50% das jovens com SOP. Além de intensificar a insulinoresistência, vai contribuir para agravar o perfil lípido, predispondo para a ocorrência de DCV com o envelhecimento e aumento do risco de desenvolver SM. Associadamente, as conseqüências reprodutivas e hormonais são também exacerbadas, sendo mais complexo controlar as irregularidades menstruais, o acne e hirsutismo.

A insulinoresistência é uma alteração intrínseca ao SOP que vai provocar hiperinsulinémia. É um dos principais mecanismos fisiopatológicos e vai interferir tanto na componente hormonal como metabólica, causando um marcado agravamento de ambas. Efetivamente existem sinais clínicos, como a *acanthosis nigricans*, que permitem identificar a insulinoresistência e, a medição da glicémia e da hemoglobina glicosilada constituem os melhores métodos de deteção de hiperinsulinémia nas jovens com SOP.

O SOP é um diagnóstico de exclusão, pelo que devem ser sempre excluídas outras patologias que possam manifestar hirsutismo, acne, amenorreia ou oligoamenorreia. Devem ser realizados doseamentos hormonais, sendo a concentração de testosterona o valor mais fidedigno para estabelecer o diagnóstico. A nível clínico, as irregularidades menstruais que se mantêm durante um período superior a 1-2 anos após a menarca ou são incomuns para a idade, assim como o acne inflamatório e/ou hirsutismo moderado a severo, devem instigar a investigação de SOP.

Uma vez que surge numa fase muito vulnerável, o SOP na adolescência tem um grande componente psicológico associado. É uma patologia com impacto a nível da autoestima, autoimagem e saúde mental. A ideia de feminilidade nestas jovens está seriamente comprometida, o que provoca sentimentos de vergonha e prejudica as relações pessoais e sociais, conduzindo ao isolamento e desenvolvimento de ansiedade e estados depressivos. Estas jovens consideram que o seu aspeto físico, além de ser repulsivo para elas próprias, também o é para os que as rodeiam, afetando a capacidade de estabelecer qualquer tipo de relação. Surge também uma grande apreensão com a fertilidade. Apesar de não ser uma alteração que afete o futuro imediato, é uma causa de desassossego pois a perspetiva de uma função reprodutiva anormal é bastante angustiante. Paralelamente, a componente sexual é afetada, predispondo tanto a comportamentos sexuais de risco, como a inibição da função sexual.

Simultaneamente existe um grande medo de sobrecarregar a família, associado ao receio de que esta não compreenda e considere todo este quadro psicológico exagerado e sem sentido. É de extrema importância que tanto as queixas físicas como as psicológicas sejam validadas pela família e pelo clínico. É essencial que a jovem compreenda a patologia de que sofre para que haja uma maior adesão aos tratamentos implementados. A informação disponibilizada pelo clínico deve ser adaptada a cada adolescente e à própria família e, todas

as decisões devem ser ponderadas e discutidas com as jovens de forma a inclui-las no processo terapêutico e assim aumentar o grau de segurança e confiança na forma como encaram a doença.

Por outro lado, é fundamental ter em atenção o diagnóstico. Um diagnóstico de SOP quando este não está presente leva a intervenções e rotulações desnecessárias, além de implicar a realização de tratamentos dispensáveis. O diagnóstico de SOP afeta imenso a qualidade de vida da jovem e pode criar ansiedade precoce e escusada, devido ao estigma associado a uma doença crónica com consequências reprodutivas e metabólicas. Como tal, sempre que as jovens se apresentam com características de SOP é de extrema importância fazer uma reavaliação para evitar diagnósticos errados que prejudicam o bem-estar destas adolescentes.

A base do tratamento é a alteração do estilo de vida. A perda de peso e uma dieta saudável são de extrema importância pois vão contribuir imensamente para as alterações metabólicas, reprodutivas, hormonais e psicológicas. São medidas complicadas de implementar pois exigem um elevado grau de dedicação, mas nunca devem ser suplantadas pelos tratamentos farmacológicos, como os estroprogestativos, anti androgénios, agonistas GnRH e sensibilizadores da insulina. Contudo, tanto a terapêutica farmacológica como não farmacológica pode ser combinada. Os estroprogestativos, anti androgénios e agonistas GnRH ajudam a moderar o hiperandrogenismo, tanto clínico como bioquímico e os sensibilizadores da insulina, como a metformina, vão auxiliar no controlo das alterações metabólicas. Existem, ainda, diversos tratamentos dermatológicos e cosméticos que vão auxiliar no tratamento do hirsutismo e acne. Nas adolescentes obesas com SOP, quando as alterações do estilo de vida associadas ao tratamento farmacológico são ineficazes, pode recorrer-se a cirurgia bariátrica. Apesar de melhorar todo o quadro clínico, é um procedimento bastante invasivo e como tal existem critérios rigorosos que devem ser seguidos.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, a Senhora Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias e à minha coorientadora, a Doutora Vera Ramos, por todo o apoio, orientação e tempo dispensados e pela disponibilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas, durante a realização deste artigo de revisão.

Bibliografía

1. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(2):173–83.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2009;37(9):441–4.
3. Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;
4. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5 SPEC. ISS.):719–36.
5. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(10):1148–59.
6. Khan U. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20(2):101–4.
7. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:745–63.
8. Witchel SF, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):329–44.
9. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(3):119–28.
10. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics.* 2015;136(6):1154–65.

11. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(6):376–89.
12. Motta AB. The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome Characteristics of PCOS Prenatal hyperandrogenism. 2012;2482–91.
13. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. 2015;8(3):291–6.
14. Dowdy D. Emotional Needs of Teens With Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Nurs.* 2012;27(1):55–64.
15. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. *Pediatr Ann.* 2015;44(9):e223–30.
16. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):P1–29.
17. Morris S, Grover S, Sabin MA. What does a diagnostic label of “polycystic ovary syndrome” really mean in adolescence? a review of current practice recommendations. *Clin Obes.* 2015;(3):1–18.
18. Zhao H, Lv Y, Li L, Chen Z-J. Genetic Studies on Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract {&} Res Clin Obstet {&} Gynaecol.* 2016;1–10.
19. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:49–55.
20. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016;106(4):948–58.
21. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(1):129–52.

22. Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;8(5):583–92.
23. Pfeifer SM. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14(2):111–7.
24. Teede H, Deeks a, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
25. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5 SPEC. ISS.):803–12.
26. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Arslanian S. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1603–11.
27. Hormone SEX, Globulin B, Syndrome PO. III OBESITY AT 24 Years. 2012;159(2):1–16.
28. Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373(1–2):68–76.
29. Cirik DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(1):49–55.
30. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):492–7.

31. Barfield E, Liu Y-H, Kessler M, Pawelczak M, David R, Shah B. The prevalence of abnormal liver enzymes and metabolic syndrome in obese adolescent females with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(5):318–22.
32. Rahmanpour H, Jamal L, Mousavinasab SN, Esmailzadeh A, Azarkhish K. Association Between Polycystic Ovarian Syndrome, Overweight, and Metabolic Syndrome in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(3):208–12.
33. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):201.e1-201.e5.
34. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):813–23. A
35. Glueck CJ, Morrison JA, Friedman LA, Goldenberg N, Stroop DM, Wang P. Obesity, free testosterone, and cardiovascular risk factors in adolescents with polycystic ovary syndrome and regularly cycling adolescents. *Metabolism.* 2006;55(4):508–14.
36. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565–92.
37. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2009;16(1):51–64.
38. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Fertility Concerns and Sexual Behavior in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(1):33–7.

39. Kaczmarek C, Haller DM, Yaron M. Health-Related Quality of Life in Adolescents and Young Adults with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;1–7.
40. Guidi J, Gambineri A, Zanotti L, Fanelli F, Fava GA, Pasquali R. Psychological aspects of hyperandrogenic states in late adolescent and young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):872–8.
41. Trent ME, Rich M, Austin SB, Gordon CM. Quality of life in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(June 2002):556–60.
42. Otify M, Mahmood T. Adolescent gynaecology. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2016;26(7):216–21.
43. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent Polycystic Ovary Syndrome Due to Functional Ovarian Hyperandrogenism Persists into Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1537-1543
44. Lynn D, Umari T, Dunnick C, Dellavalle R. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Heal.* 2016;2016:13–25.
45. Eichenfield L, Krakowski A, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander S, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131(3):13–186.
46. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation.* 2007;115(17):2316–22.
47. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That Are Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):891–8.

48. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306.
49. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Position statement: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome - A position statement of the androgen excess society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4546–56.
50. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of Weight Loss on Menstrual Function in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):161–5.
51. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4299-4306.
52. Poehlman ET, Dvorak R V, DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of Resistance Training and Endurance Training on Insulin Sensitivity in Nonobese, Young Women: A Controlled Randomized Trial 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2463–8.
53. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;
54. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):596–609.
55. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, De Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):1262–7.

56. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetruzzi F, Damato AB, et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: From pathophysiology to treatment. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):552–63.
57. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26(1):169–76.
58. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374(2):113–23.
59. Kollar LM, Inge TH. Bariatric Surgery for Adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*. 2014;25(2):279–93.